



Mr. Gamma Chainの最終講義

著者	菅村 和夫
雑誌名	東北医学雑誌
巻	121
号	1
ページ	13-14
発行年	2009-06
URL	http://hdl.handle.net/10097/51430

—— 最終講義 ——

Mr. Gamma Chain の最終講義

Farewell Lecture of Mr. Gamma Chain

菅 村 和 夫

東北大学大学院医学系研究科 病理病態学講座免疫学分野

西暦 2000 年に仙台で免疫学会の国際シンポジウムを開催した折に、Mr. Gamma Chain として紹介されたことに気を良くして、今日は、「Mr. Gamma Chain の最終講義」というタイトルで講義をいたします。

私は 1970 年に東北大学医学部を卒業し、直に石田名香雄先生の細菌学教室の大学院に進みました。大学院では「センダイウイルス持続感染の研究」で博士号を取得し、大学院修了と同時に B 型肝炎ウイルスの発見者である Blumberg 先生の研究室に留学しました。この研究室では血清中の新しい抗原の同定がテーマでしたが、目新しい抗原を発見することはできませんでした。この時期に、後にノーベル賞受賞の対象となった Zinkernagel と Doherty によるキラー T 細胞の MHC restriction の発見があり、この発見が最初センダイウイルスを用いて行われたことを知りました。この研究に刺激されて、センダイウイルスを用いて免疫学で重要なこの研究課題に取り組むことを決心し、ウィスコンシン大学の免疫生物学研究センターの Fritz Bach 先生の研究室に移りました。Bach 先生の下でリンパ球混合培養法を学び、センダイウイルス特異的キラー T 細胞の *in vitro* 誘導系の確立に成功しました。私の免疫学の原点はこのキラー T 細胞の *in vitro* 誘導系にあります。

4 年間の留学を終え、熊本大学の日沼頼夫先生の研究室に帰ってきました。しかし、熊本での生活は僅か 2 年間だけで、日沼先生の京大ウイルス研究所への転任に伴い、私も助教授として京都に移りました。1981 年、ウイルス研究所に移ってすぐに日沼先生は成人 T 細胞白血病 (ATL) の病因レトロウイルス (後の HTLV-I) を発見されました。私自身はこの HTLV-I の発見に直接関わってはいませんが、このような大発見を側で経験できたことは、幸運以外の何ものでもありませんでした。私にとってさらに幸運だったことは、この HTLV-I 感染標的細胞が免疫系の T リンパ球だったことです。HTLV-I 感染 T 細胞の培養系に IL-2 を加えると、感染細胞が例外なく増殖し、最終的

に不死化すること、さらに、HTLV-I が IL-2 受容体の発現誘導能を有していることが分かりました。私は HTLV-I による T 細胞がん化と免疫系 T 細胞の増殖制御という観点から IL-2/IL-2 受容体の研究に取り組むことにしました。

私は、1986 年に教授として古巣の細菌学教室に戻ってきましたが、その時はすでに IL-2 ならびに IL-2 受容体 α 鎖の遺伝子が単離されていました。しかし機能的な IL-2 受容体構築には β 鎖の存在が必要でした。私は新たな研究室のテーマとしてこの β 鎖の遺伝子単離を掲げました。 β 鎖に対する単クローン抗体を作って、抗体を用いて β 鎖を精製し、アミノ酸配列を決定するというオーソドックスな方法で β 鎖の遺伝子単離に挑戦しました。幸い、当時院生だった竹下君 (現信州大・教授) が β 鎖の単クローン抗体の樹立にいち早く成功したことから、直ぐに β 鎖を精製することができました。精製 β 鎖のアミノ酸配列をさる企業の研究所で決定して貰い、その配列を基に、cDNA クローニングに取りかかりましたが、結局、何ヶ月たっても cDNA クロンが採れませんでした。その間に、阪大のグループが β 鎖の遺伝子単離に成功しました。しかし、不思議なことに、我々のアミノ酸配列は報告された β 鎖とは全く別物でした。ことの経緯は省略すると、我々のアミノ酸配列が肝細胞増殖因子 (HGF) であることが判ったのはそれから半年後です。当時、 β 鎖のシークエンスを依頼した企業が独自に HGF の遺伝子単離に成功し、組み換え HGF のアミノ酸配列を誤って我々に届けていたことが分かりました。企業の大失態に翻弄されましたが、幸いなことに我々には γ 鎖が待っていました。 β 鎖遺伝子単離に先立って、 β 鎖の免疫沈降複合体の中に β 鎖と α 鎖に加えて、64kDa の膜蛋白が存在することを見出していました。 α 鎖と β 鎖だけでは機能的な受容体が構築されないことから、我々はこの 64kDa 分子が γ 鎖であると確信しました。竹下君が β 鎖と共沈する 64kDa 分子を精製し、アミノ酸配列を決定し、最終的に γ 鎖の遺伝子単離に

成功したのが1992年です。その結果、完全な IL-2 受容体が $\alpha\beta\gamma$ 3 分子複合体で構成されることを証明しました。また、この間、 β 鎖単クローン抗体を用いて、IL-2 受容体に Jak ファミリーチロシンキナーゼが会合することも見出しました。

新しい遺伝子をとれると当然その遺伝子の染色体マッピングを行います。私は γ 鎖の染色体マッピングを北大のさる研究室に依頼しました。しかし、一ヶ月経っても二月経っても結果を出して貰えません。思い余って別の研究室に依頼しましたが、時すでに遅く、米国 NIH のグループは我々が報告した γ 鎖遺伝子配列を基に γ 鎖の染色体マッピングに成功していました。 γ 鎖遺伝子が X 染色体上の X 連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) の原因遺伝子座に存在し、X-SCID 患者では例外なく γ 鎖遺伝子に変異が見られることから、 γ 鎖遺伝子変異が X-SCID の原因であると結論されました。しかし、 γ 鎖変異が何故 T 細胞欠損をもたらすのか、そのメカニズムは依然不明でした。当時院生だった近藤君 (現 Duke 大準教授) は、 γ 鎖に対する阻害抗体を用いて、 γ 鎖が IL-4 や IL-7 の受容体サブユニットとしても利用されていることを証明しました。さらに、IL-7 が胸腺内での T 細胞の初期発生に必須なサイトカインであることも分かり、 γ 鎖変異が IL-7 受容体機能不全となり、最終的に T 細胞が欠損する SCID 発症に繋がることが明らかになりました。その後、 γ 鎖は IL-9, IL-15, IL-21 の各受容体サブユニットとしても利用されていることが分かり、今日、サイトカイン共通受容体 γ 鎖 (common γ 鎖, γ_c 鎖) と呼ばれています。

X-SCID は、骨髄移植が成功しなければ、通常 1 歳未満で感染症により死亡します。このような単一遺伝子変異による重篤な疾患は遺伝子治療の格好のターゲットです。私は X-SCID の遺伝子治療をテーマとして CREST 研究費を獲得し、 γ 鎖遺伝子欠損マウスを X-SCID モデルマウスとして、遺伝子治療を試みました。X-SCID モデルマウスの骨髄から血液幹細胞を取り出して、この幹細胞にレトロウイルスベクターを用いて、正常な γ 鎖遺伝子を導入し、再びマウスに戻します。2ヶ月もするとこのマウスに T 細胞、B 細胞、NK 細胞が増えてきて、遺伝子治療が成功したことが確認できました。しかし、バリのネッカー小児病院では、この時すでにヒト X-SCID 患者に対して遺伝子治療を行い、成功していました。この報告を受けて、我々も仏国から分与を受けたウイルスベクターを用いた X-SCID 遺伝子治療の計画を申請しました。しかし、その直後に、遺伝子治療から 2 年以上経過した X-SCID 患

者に白血病の発症が見つかり、東北大学で申請していた遺伝子治療計画を中止しています。遺伝子治療の難しさがクローズアップされましたが、ヨーロッパでは現在でも X-SCID 遺伝子治療が継続されている国もあります。骨髄移植が不可能な患者には遺伝子治療しか方法がないことも現実です。将来的には遺伝子治療に向けた安全なベクターの開発が待たれます。以上が私の γ 鎖の研究の流れです。

勿論、 γ 鎖以外の研究テーマも手がけて来ました。現在、準教授の石井先生が中心になって取り組んでいるのが、OX40/OX40 リガンド系による免疫制御の研究です。OX40 リガンドの遺伝子は、我々が1991年に HTLV-I・Tax の標的遺伝子として単離した gp34 です。OX40/OX40 リガンド系が T 細胞副刺激分子として記憶 T 細胞の生存維持に関わることをすでに明らかにしています。また、OX40 リガンド遺伝子導入マウスが炎症性腸疾患を自然発症することから、この発症に関わる感受性遺伝子の同定も行っています。他方、県がんセンターで連携教授をしている田中先生との共同研究として、サイトカイン受容体下流のシグナル分子として単離した STAM1/2, Hrs を中心に、細胞内小胞輸送と種々受容体分子等の分解制御の研究も進んでいます。また、現在行っている NOG マウスを用いた研究もあります。NOG マウスは我々が樹立した γ_c 鎖欠損マウスと NOD-SCID マウスとを交配させた超免疫不全マウスです。我々は NOG マウスにヒトがん細胞を移植して、がん幹細胞の同定を試みています。他方、当時助教授だった中村先生 (現東京医科歯科大・教授) は私の研究室に molecular biology の手法を確立しながら、HTLV-I 研究に取り組みました。また、当時院生だった八重樫先生 (現本学婦人科・教授) が中心になって取り組んだヒトパルボウイルス B19 研究や現在手掛けている SARS コロナウイルス研究もあります。私にとってのウイルス学研究は三つ子の魂のようなもので、大学院時代に学んだウイルス学から足を洗うことができていません。

かれこれ 30 年間以上、主として免疫学分野で研究に従事してきましたが、この間の免疫学はライフサイエンス領域の中でも最も華々しく進展を遂げてきた分野です。このような免疫学分野で研究活動ができたことを幸せに思っています。また、研究成果の大小は別に、これまで多くの教室員ならびに共同研究者の皆様方と夢を持って語り合えたことは、私にとって、喜び以外の何ものでもありません。共に研究活動に携わっていただいた皆様方に改めてお礼を申し上げ、私の最終講義を終了いたします。